

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
17. Mai 2001 (17.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/33973 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A23L 1/00

[DE/DE]; Gostenhofer Strasse 23, 91056 Erlangen (DE).  
SAWATZKI, Günther [DE/DE]; Richarda-Huch-Str. 13,  
35516 Münzenberg (DE). BOEHM, Günther [DE/DE];  
Haselheckstrasse 1, 61209 Echzell (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/11134

(22) Internationales Anmeldedatum:  
10. November 2000 (10.11.2000)

(74) Anwalt: KÖSTER, Hajo; Pippinplatz 4a, 82131 Gauting  
(DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AL, AU, BR, CA, CN,  
ID, IN, JP, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, US,  
ZA.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 54 233.3 11. November 1999 (11.11.1999) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,  
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE, TR).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US*): N.V. NUTRICIA [NL/NL]; Eerste Stationsstraat 186,  
NL-2712 HM Zoetermeer (NL).

Veröffentlicht:  
— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): STAHL, Bernd  
[DE/DE]; Pfingstweidstrasse 39, 61381 Friedrichs-  
dorf (DE). KLIEM, Michael [DE/DE]; Talblick,  
91086 Aurachtal-Falkendorf (DE). FARWER, Sandra

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: FOOD FOR DIABETICS

(54) Bezeichnung: DIABETIKERNÄHRUNG

(57) Abstract: The invention relates to a carbohydrate mixture which is provided with at least one modified carbohydrate made of a base body and a carbohydrate residue coupled therewith. The base body is a digestable, glucose-containing carbohydrate in the form of a digestable glucan or a non-digestable storage carbohydrate, skeletal carbohydrate or low-molecular component thereof. The base body is coupled to a carbohydrate residue. Glucose release from the inventive carbohydrate mixture is thus reduced by at least 10 %, detected in an in-vivo digestion system based on pancreatine and compared to a carbohydrate mixture which contains the same amount of weight of non-modified carbohydrates. The postprandial blood glucose concentration increase after eating can be moderated by means of the inventive carbohydrate mixture. The glucose can thus be metabolised by diabetics in spite of the existing lack of insulin. The inventive carbohydrate mixture can be used in food for diabetics and in pharmaceuticals.

(57) Zusammenfassung: Bereitgestellt wird eine Kohlenhydratmischung, die mindestens ein modifiziertes Kohlenhydrat aus einem Grundkörper und einem damit gekoppelten Kohlenhydratrest aufweist. Bei dem Grundkörper handelt es sich entweder um ein verdaubares, glucosehaltiges Kohlenhydrat in Form eines verdaubaren Glucanes oder um ein nicht verdaubares Speicherkohlenhydrat, Gerüstkohlenhydrat oder niedermolekularen Bestandteils davon. Durch die Kopplung des Grundkörpers mit einem Kohlenhydratrest wird die Glucosefreisetzung aus der erfindungsgemässen Kohlenhydratmischung um mindestens 10 % reduziert, ermittelt in einem in-vivo-Verdausystem auf Pankreatinbasis und verglichen mit einer Kohlenhydratmischung, die die gleiche Gewichtsmenge an nicht modifizierten Kohlenhydraten enthält. Mit der erfindungsgemässen Kohlenhydratmischung kann der postprandiale Blutglucosekonzentrations-Anstieg nach der Nahrungsaufnahme abgemildert werden. Dadurch kann die Glucose trotz des bestehenden Insulinmangels bei Diabetikern von diesen verstoffwechselt werden. Die erfindungsgemässe Kohlenhydratmischung kann in Diabetikernährung und in Pharmazeutika eingesetzt werden.

WO 01/33973 A2

## DIABETIKERNÄHRUNG

## BESCHREIBUNG

Die Erfindung betrifft eine Kohlenhydratmischung auf Basis üblicher, zu Ernährungszwecken eingesetzter Kohlenhydrate zur Verabreichung an Diabetiker oder zur Herstellung von Diabetikernahrungsmitteln oder

5 Pharmazeutika, ein diese Kohlenhydratmischung enthaltendes Mittel in Form eines Diabetikernahrungsmittels oder eines Pharmazeutikums und die Verwendung dieser Kohlenhydratmischung zur Verabreichung an Diabetiker oder zur Herstellung von Diabetikernahrungsmitteln oder Pharmazeutika.

10 Für Diabetiker ist die Zuführung glucosehaltiger Kohlenhydrate kritisch, da durch den Insulinmangel die nach der Verdauung dieser Nahrungsmittel und der anschließenden Aufnahme der Glucose in die Blutbahn die in den Körper gelangte Glucose quantitativ nicht ausreichend verwendet werden kann. Die Folge davon ist eine hohe

15 Glucosekonzentration im Plasma, die ihrerseits pathologische metabolische Reaktionen hervorruft.

In der üblichen menschlichen Ernährung spielen glucosehaltige Nahrungsmittel eine große Rolle. Die wichtigsten Glucosequellen in der menschlichen Ernährung sind Glucosepolymere aus pflanzlichen

20 Nahrungsmitteln. Die Glucosemoleküle sind dabei in sogenannter  $\alpha$  1 $\rightarrow$ 4-glycosidischer Bindung linear verknüpft (Amylose). Durch sogenannte  $\alpha$  1 $\rightarrow$ 6-glycosidische Verzweigungen entstehen aus Amylosen die Amylopektine. Jeder Zweig besteht jedoch wiederum aus Glucosen in  $\alpha$  1 $\rightarrow$ 4-glycosidischer Bindung. Das entsprechend

25 verzweigte Glucosepolymer aus tierischen Nahrungsmitteln wird Glycogen genannt. Sowohl die  $\alpha$  1 $\rightarrow$ 4-glycosidische Bindung als auch die  $\alpha$  1 $\rightarrow$ 6-glycosidischen Verzweigungsstellen können schnell durch körpereigene Hydrolasen, beispielsweise Amylasen, Amyloglucosidasen und Maltasen, in Maltodextrine, Maltose und schließlich Glucose

30 gespalten und abgebaut werden.

Bei der Verabreichung der üblichen glucosehaltigen Nahrungen wird die Glucose sehr rasch in die Blutbahn aufgenommen, so daß schon 15 min danach und somit postprandial hohe Glucosekonzentrationen beobachtet werden können, die bei stoffwechselgesunden Menschen jedoch rasch wieder abfallen. Dieser rasche Abfall der Glucosekonzentration im Plasma wird durch die schnelle Aufnahme der Glucose in den Stoffwechsel der Zellen bedingt.

Beim Diabetiker ist dieser Einstrom der Glucose in die Zellen gestört, so daß der geschilderte Abfall, in Abhängigkeit vom Schweregrad des Diabetes Mellitus, verzögert abläuft, und somit hohe Glucosekonzentrationen im Plasma persistieren.

Glucosehaltige Nahrungsmittel sind allerdings auch für Diabetiker unverzichtbar, da Glucose eine Grundsubstanz für den Energiestoffwechsel aller Zellen darstellt. Außerdem sind glucosehaltige Kohlenhydrate traditionell wichtige Bestandteile der menschlichen Ernährung. Der Verzicht auf glucosehaltige Kohlenhydrate wird somit – neben der metabolischen Bedeutung eines Glucosemangels – auch erhebliche Einschränkungen der Lebensqualität für den Diabetiker mit sich bringen.

Für Diabetiker wäre es nun wünschenswert, wenn die Nahrungsaufnahme nicht zu den geschilderten hohen Schwankungen der Glucosekonzentration im Plasma führen würde. Um dies zu erreichen, sind bereits verschiedene Konzepte entwickelt worden. Zum einen versucht man eine Verstetigung der Blutglucose-Konzentration dadurch zu erreichen, daß der Kohlenhydratanteil in Nahrungen zugunsten des Fettanteiles reduziert wird. Zu diesem Zweck bietet beispielsweise die Firma Abbott die Nahrung Glucerna® an. Der prozentuale Anteil der Nahrungsenergie in dieser bekannten Nahrung ist wie folgt: 50,7 % der Energie aus Fett, 16,9 % der Energie aus Proteinen und 32,4 % der Energie aus Kohlenhydraten.

Es ist auch schon versucht worden, die Blutglucoseschwankungen durch Verabreichung von Nahrungen zu reduzieren, die als Kohlenhydrate eine Mischung von gut absorbierbaren und schlecht absorbierbaren Kohlenhydraten enthalten. Diesbezüglich wird verwiesen  
5 auf EP 0 768 043 bzw. WO 96/31129.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine Kohlenhydratmischung und eine diese enthaltende Nahrung bereitzustellen, mit der der postprandiale Blutglucosekonzentrations-Anstieg nach der Nahrungsaufnahme abgemildert werden kann.

10 Gelöst wird diese Aufgabe durch die Lehre der Ansprüche.

Die erfindungsgemäße Kohlenhydratmischung zeichnet sich dadurch aus, daß sie mindestens ein im erfindungsgemäßen Sinne modifiziertes Kohlenhydrat enthält. Die erfindungsgemäße Kohlenhydratmischung kann dabei ausschließlich aus einem oder mehreren derartigen  
15 modifizierten Kohlenhydraten oder aus einer Mischung von üblichen, zu Ernährungszwecken eingesetzten, nicht modifizierten Kohlenhydraten und mindestens einem erfindungsgemäß modifizierten Kohlenhydrat bestehen.

Zur Herstellung der erfindungsgemäß modifizierten Kohlenhydrate  
20 dienen ebenfalls übliche, zu Ernährungszwecken eingesetzte Kohlenhydrate. Dabei finden zwei Gruppen von Kohlenhydraten Anwendung.

Bei der ersten Gruppe handelt es sich um Kohlenhydrate mit einem verdaubaren, glucosehaltigen Grundgerüst. An diesen Grundkörper wird  
25 mindestens ein weiterer Glucoserest oder ein anderer Kohlenhydratrest gekoppelt und somit damit verbunden. Bei diesem anderen angekoppelten Kohlenhydratrest kann es sich um ein Monosaccharid, Disaccharid, Oligosaccharid oder Polysaccharid handeln. Dieser andere Kohlenhydratrest kann zudem weitere Glucoseeinheiten aufweisen oder

auch frei von derartigen Glucoseeinheiten sein. Derartig erfindungsgemäß modifizierte Kohlenhydrate mit einem verdaubaren Grundkörper (bzw. Core) und einem daran angekoppelten weiteren Glucoserest und/oder Kohlenhydratrest werden im Rahmen der hier  
5 vorliegenden Unterlagen als Kohlenhydrate a) bezeichnet.

Zu den verdaubaren, glucosehaltigen Grundkörpern zählen beispielsweise Stärke und deren Bestandteile.

Durch Anfügen bzw. Ankoppeln eines weiteren Glucoserestes und/oder eines anderen Kohlenhydratrestes an diese üblichen verdaubaren  
10 glucosehaltigen Grundkörper werden sogenannte "slow release-Kohlenhydrate" erhalten, deren Abbaubarkeit bzw. Verdaubarkeit im Magen- bzw. Darmtrakt durch Ankoppeln der genannten Reste erschwert wird.

Die zweite Gruppe an erfindungsgemäß einsetzbaren und modifizierten  
15 Kohlenhydrate besitzen als Grundkörper ein nicht verdaubares Kohlenhydrat, an das mindestens ein Glucoserest und/oder ein glucosehaltiger Kohlenhydratrest gekoppelt und somit damit verbunden wird. Diese modifizierten Kohlenhydrate werden im Rahmen der vorliegenden Unterlagen als Kohlenhydrate b) bezeichnet.

20 Derartige Grundkörper aus nicht-verdaubaren Kohlenhydraten sind beispielsweise Dextrane und Fructane und Cellulosen. Diese dienen als Träger von damit verbunden bzw. daran angekoppelten Glucoseresten und/oder glucosehaltigen Kohlenhydratresten bzw. Glucoseoligomeren. Bei den angekoppelten Kohlenhydratresten kann es sich dabei um die  
25 gleichen handeln wie bei den Kohlenhydraten a). Allerdings müssen die angekoppelten Kohlenhydratreste mindestens eine Glucoseeinheit enthalten. Diese angekoppelten glucosehaltigen Kohlenhydratreste können von dem damit verbundenen Träger nur langsam wieder freigesetzt werden. Die Menge an maximal freisetzbarer Glucose

entspricht dabei derjenigen Glucosemenge, die zuvor an den Grundkörper angekoppelt wurde.

Die erfindungsgemäß modifizierten Kohlenhydrate a) und b) können durch körpereigene Glycosidasen (beispielsweise Hydrolasen im Speichel, Pankreassaft, Dünndarm-Disaccharidasen) erschwert  
5 abgebaut werden (betrifft Kohlehydrate a)) oder trotz unverdaubarem Grundkörpers überhaupt abgebaut werden und stellen somit "slow-release-Kohlenhydrate" dar.

Die erfindungsgemäß modifizierten Kohlenhydrate werden dabei  
10 vorzugsweise durch enzymatische Ankopplung der damit verbundenen Kohlenhydratreste erhalten.

Die erfindungsgemäß modifizierten Kohlenhydrate a) und b) weisen einen Polymerisationsgrad (degree of polymerization, DP) von mindestens 2 (d.h. Disaccharide) bis zu einigen 100.000 auf. Bevorzugt  
15 ist ein Bereich von DP 3 bis 100.

Die erfindungsgemäß modifizierten Kohlenhydrate a) und b) bestehen somit – wie oben dargelegt – aus einem von vorne herein verdaubaren Grundkörper oder einem von vorneherein nicht verdaubaren Grundkörper, wobei dieser Grundkörper mit mindestens einem weiteren  
20 Kohlenhydratrest gekoppelt ist, insbesondere durch enzymatische Verknüpfung. Sowohl der Grundkörper als auch der angekoppelte Kohlenhydratrest bestehen im einfachsten Fall aus jeweils mindestens einem Monosaccharid. Das Verhältnis zwischen der Anzahl der Monosaccharideinheiten im Grundkörper und der Anzahl der  
25 Monosaccharideinheiten in der bzw. den mit dem Grundkörper verknüpften Gruppe(n) beträgt vorzugsweise jedoch 1:10 bis 100:1.

Besteht ein Grundkörper aus mindestens drei Monosaccharideinheiten, dann führt die Verknüpfung mit einem weiteren Monosaccharid entweder zu einer Verlängerung des Grundkörpers oder zu einer

Verzweigung des Grundkörpers. Besteht der Grundkörper aus mehr als drei Monosacchariden, dann können mehrere Verzweigungen eingeführt werden. Derartige Verzweigungen führen im erfindungsgemäßen Sinne zu einer zusätzlichen sterischen Behinderung körpereigener  
5 Glycosidasen. Durch derartige Verzweigungen können gezielt "slow-release-Kohlenhydrate" erhalten werden.

Bei dem verdaubaren Grundkörper bzw. Kohlenhydrat des modifizierten Kohlenhydrates a) handelt es sich vorzugsweise um Stärke, Amylose, Amylopektin und Dextrine und deren Bestandteile.

- 10 Bei dem verdaubaren Grundkörper bzw. Kohlenhydrat des modifizierten Kohlenhydrates b) handelt es sich vorzugsweise um Fructane,  $\beta$ -Glucane, Cellulose, Pektine, Galacturonane, Galactane, Galactomannane,  $\beta$ -Galacto-Oligosaccharide,  $\alpha$ -Galacto-Oligosaccharide, Fucoide, Mannane, Xylane, Xyloglucane, Laminarin,  
15 Chitine, Chitosane, Hyaluronsäuren, Chondroitine, Proteoglycane, Glucurono-Oligosaccharide, Arabinane, Arabinoxylane, Arabinogalactane, Rhamno-Oligosaccharide, Xanthane, Alginate, Agar, Carageenane, Hemicellulosen, Pflanzengummi, enzymatisch hergestellte Kohlenhydrate (z.B. Galacto-Oligosaccharide und Gluco-  
20 Oligosaccharide), bakterielle Kohlenhydrate (beispielsweise Xanthane, Dextrane und Sialyl-Oligosaccharide), N-Glycoprotein-Oligosaccharide, O-Glycoprotein-Oligosaccharide und Glycolipid-Oligosaccharide.

Die erfindungsgemäße Kohlenhydratmischung kann somit im einfachsten Fall aus einem oder mehreren erfindungsgemäß  
25 modifizierten Kohlenhydrat(en) a) bestehen.

Die erfindungsgemäße Kohlenhydratmischung kann ferner aus einem oder mehreren erfindungsgemäß modifizierten Kohlenhydrat(en) b) bestehen.

Die erfindungsgemäße Kohlenhydratmischung kann ferner aus einer Mischung aus einem oder mehreren erfindungsgemäß modifizierten Kohlenhydrat(en) a) mit einem oder mehreren erfindungsgemäß modifizierten Kohlenhydrat(en) b) bestehen.

- 5 Weiterhin können in der erfindungsgemäßen Kohlenhydratmischung neben einem oder mehreren erfindungsgemäß modifizierten Kohlenhydrat(en) a) und/oder neben einem oder mehreren erfindungsgemäß modifizierten Kohlenhydrat(en) b) auch übliche, für die Herstellung von Nahrungen eingesetzte, nicht modifizierte Kohlenhydrate c) vorhanden sein, die somit nicht im erfindungsgemäßen Sinne modifiziert wurden. Bei der Beurteilung, ob bei einer Kohlenhydratmischung, die darin vorhandenen Kohlenhydrate als Kohlenhydrat a), als Kohlenhydrat b) oder Kohlenhydrat c) anzusehen sind, ist zu beachten, daß zu den Kohlenhydraten c) nicht nur solche zählen, die von Anfang an unmodifiziert bei der Herstellung der Kohlenhydratmischung bzw. einer damit versehenen Nahrung zugegeben wurden. Vielmehr zählen zu den Kohlenhydraten c) auch solche Kohlenhydrate, die bei dem Herstellungsverfahren erfindungsgemäß modifizierter Kohlenhydrate nicht reagiert haben und somit nicht modifiziert und daher auch nicht verändert wurden. Mit anderen Worten bedeutet dies folgendes. Werden bei der erfindungsgemäßen Modifizierung einige der eingesetzten Grundkörper mit keinem weiteren Kohlenhydratrest gekoppelt und bleiben sie somit unverändert, dann sind sie den Kohlenhydraten c) zuzurechnen.
- 25 Gleiches gilt für die Kohlenhydratreste, die mit den Grundkörpern, sei er nun verdaubar oder unverdaubar, gekoppelt werden sollen. Auch diejenigen Kohlenhydratreste, die nicht reagiert haben und somit nicht an einen Grundkörper gekoppelt wurden, zählen zu den Kohlenhydraten c).
- 30 Dabei ist von Bedeutung, daß die zur Anwendung gebrachte Mischung von Kohlenhydraten derart zusammengesetzt ist, daß in einem in-vitro

Verdausystem auf Pankreatinbasis mindestens 10 Gew.-% weniger Glucose pro Zeiteinheit freigesetzt wird, verglichen mit einer Kohlenhydratmischung, welche die gleiche Gewichtsmenge an nicht modifiziertem Kohlenhydrat oder an nicht modifizierten Kohlenhydraten und/oder an den zur Herstellung des (der) modifizierten Kohlenhydrate(s) a) und b) eingesetzten Ausgangskohlenhydraten enthält. Mit anderen Worten bedeutet dies folgendes. Die Freisetzung von Glucose aus der erfindungsgemäßen Kohlenhydratmischung ist um mindestens 10 % reduziert gegenüber der Freisetzung von Glucose aus einer Kohlenhydratmischung, welche die gleiche Gewichtsmenge an Kohlenhydraten enthält, wobei diese Kohlenhydrate zusammengesetzt sind aus der Summe an nicht modifizierten Kohlenhydraten, sofern diese vorhanden sind, und den Ausgangskohlenhydraten, die zur Herstellung der modifizierten Kohlenhydrate a) und b) eingesetzt wurden. Diese 10 %-ige Reduktion bezieht sich auf einen Zeitraum vom Start der Verdauung bis zu 90 min nach Verdauungsbeginn.

Um letzteres zu erläutern, wird einmal angenommen, daß ein erfindungsgemäßes Kohlenhydrat ausschließlich aus einem erfindungsgemäß modifizierten Kohlenhydrat a) besteht. Zur Herstellung dieses erfindungsgemäßen Kohlenhydrates a) werden 5 g eines Glucoserestes oder eines anderen Kohlenhydratrestes mit 15 g eines Kohlenhydrates mit einem verdaubaren glucosehaltigen Grundkörper verknüpft. Dabei werden 20 g erfindungsgemäß modifiziertes Kohlenhydrat a) erhalten.

Die Verdaubarkeit dieses erfindungsgemäß modifizierten Kohlenhydrates a) muß nun derart verändert sein, daß in einem in-vitro Verdausystem auf Pankreatinbasis mindestens 10 Gew.-% weniger Glucose pro Zeiteinheit freigesetzt wird, verglichen mit der ursprünglichen und somit der vor der Kopplung eingesetzten Kohlenhydratmischung aus 15 g Grundkörper und 5 g des damit zu koppelnden Glucoserestes und/oder Kohlenhydratrestes.

Analoges gilt für den Fall, daß die erfindungsgemäße Kohlenhydratmischung aus einem oder mehreren erfindungsgemäß modifizierten Kohlenhydrat(en) b) oder einer Mischung aus einem oder mehreren erfindungsgemäß modifizierten Kohlenhydrat(en) a) und einem oder mehreren erfindungsgemäß modifizierten Kohlenhydrat(en) b) besteht. Analoges gilt ferner, wenn neben dem oder den erfindungsgemäß modifizierten Kohlenhydrat(en) a) und/oder dem oder den erfindungsgemäß modifizierten Kohlenhydrat(en) b) auch ein oder mehrere übliche, nicht modifizierte Kohlenhydrate(en) vorhanden ist (sind).

Dabei ist – wie oben dargelegt – zu berücksichtigen, daß bei einer Kopplung der Glucosereste oder der anderen Kohlenhydratreste mit dem beschriebenen Grundkörper nicht unbedingt an jedes Grundkörpermolekül ein Glucoserest oder ein anderer Kohlenhydratrest gekoppelt wird. Auch muß nicht jeder ursprünglich eingesetzte Glucoserest oder anderer Kohlenhydratrest unbedingt eine Kopplungsreaktion mit einem Grundkörper eingehen, sondern kann auch nach Durchführung der Kopplungsreaktion noch in der ursprünglichen Form vorhanden sein. Diese nicht umgesetzten Reste sind dann den Kohlenhydraten c) zuzurechnen.

Entscheidend ist lediglich, daß in einem in-vitro Verdausystem auf Pankreatinbasis mindestens 10 Gew.-% weniger Glucose pro Zeiteinheit freigesetzt wird, verglichen mit einer Mischung der ursprünglich eingesetzten Ausgangskohlenhydrate.

Die hier angesprochene Verdaubarkeit von Kohlenhydraten wird im übrigen in-vitro experimentell bestimmt, indem die erfindungsgemäßen Kohlenhydratmischungen mittels Pankreatin vom Schwein (z.B. Sigma) inkubiert werden. Die eingesetzte Konzentration des Pankreatin in Wasser beträgt dabei 10 g/l mit 1 mM Serinproteasehemmer Pefabloc (Boehringer Mannheim) und 0,02 %  $\text{NaN}_3$ . 1 ml sterilfiltrierter

Pankreatinlösung werden mit 200 µl Lösung der Kohlenhydratmischung (10 mg/ml) und 800 µl Wasser vermischt und bei 37 °C für 90 min inkubiert. Die freigesetzte Glucose wird mittels eines enzymatischen Tests (z.B. Boehringer Testkit, Best.Nr. 139106) bestimmt. Zu den  
5 Zeitpunkten 5 min, 10 min, 15 min, 20 min, 30 min, 45 min, 60 min, 75 min und 90 min werden dazu Aliquots entnommen. Die Reaktion wird durch Inkubation bei 95 °C für 5 min abgestoppt. Als Negativkontrolle für den Pankreatinverdau wird Lactose eingesetzt. Als positive Kontrolle dient Maltodextrin. Ein Beispiel für eine derartige Verdauung für zwei  
10 erfindungsgemäße slow-release-Kohlenhydratmischungen ist in der Abbildung dargestellt. In dieser Abbildung ist die Glucosefreisetzung für zwei erfindungsgemäße Kohlenhydratmischungen, nämlich die in den Beispielen 1 a und 6 beschriebenen, verglichen mit der Glucosefreisetzung aus einer Kohlenhydratmischung, welche aus den  
15 Ausgangskohlenhydraten des Beispiels 1 a, nämlich Saccharose und Maltodextrine, besteht. Der Unterschied zwischen den Kurven für das Beispiel 1 a und für das unmodifizierte Beispiel 1 a besteht somit darin, daß die eingesetzten Kohlenhydrate beim Beispiel 1 a mit Dextranucrase behandelt wurden, während eine derartige Behandlung  
20 beim unmodifizierten Beispiel 1 a nicht erfolgte.

Die aus der erfindungsgemäßen Kohlenhydratmischung verzögert freigesetzte Glucose führt unmittelbar nach der Nahrungsaufnahme zu geringeren Peak-Glucosekonzentrationen und auch über die unmittelbare postprandiale Phase hinaus zu relative gleichbleibenden  
25 Glucosekonzentrationen im Plasma, wodurch trotz des bestehenden Insulinmangels des Diabetikers die Glucose verstoffwechselt werden kann und somit als wichtiger Energieträger zur Verfügung steht. Die verminderte Verdaubarkeit bedingt außerdem das ein Teil der erfindungsgemäßen Kohlenhydratmischung in den Dickdarm gelangen  
30 kann, wo eine weitere Verwertung der erfindungsgemäßen Kohlenhydratmischung durch die bestehende Darmflora erfolgt. Dies hat

– neben der weiteren Bereitstellung von Glucose für den Organismus – die positive Wirkung, daß die intestinale Mikroflora stimuliert wird, wodurch Verdauungsprobleme reduziert werden können.

Die eingesetzten, erfindungsgemäß modifizierten Kohlenhydratstrukturen bestehen dabei aus einem Grundkörper bzw. Core und aus damit verknüpften terminalen Gruppen. Die Cores werden hinsichtlich ihrer Verdaubarkeit durch die terminalen Gruppen beeinflusst, wodurch letztendlich eine Veränderung der Kinetik der intraluminalen Verdauung bedingt ist. Diese veränderte Verdaubarkeit beeinflusst die Kinetik der Glucoseaufnahme aus dem Darm in die Blutbahn, so daß der üblicherweise nach 15 min auftretende Glucosepeak im Plasma (Petrides et al. Aus Diabetes mellitus 5. Aufl. (Ed. Petrides, Weiss, Löffler, Wieland) 1985, Urban & Schwarzenberg, München) bei Verabreichung einer erfindungsgemäßen Kohlenhydratmischung oder eine diese Kohlenhydratmischung enthaltenden Nahrung vermieden wird.

Gegenstand der Erfindung ist somit auch eine die erfindungsgemäße Kohlenhydratmischung enthaltende Diabetikernahrung bzw. ein Diabetikernahrungsmittel. Die erfindungsgemäße Kohlenhydratmischung stellt dabei den Kohlenhydratbestandteil dieses Nahrungsmittels dar. Daneben können weitere Bestandteile vorhanden sein, beispielsweise Fette und Proteine sowie gegebenenfalls weitere, üblicherweise eingesetzte Ingredienzien. Die erfindungsgemäße Kohlenhydratmischung kann zudem als oder zur Herstellung von Sondennahrung eingesetzt werden.

Ein weiteres Einsatzgebiet betrifft den pharmazeutischen Sektor. Somit kann die erfindungsgemäße Kohlenhydratmischung auch in Pharmazeutika Anwendung finden.

Für die Herstellung der erfindungsgemäß modifizierten Kohlenhydrate a) und b) mittels enzymatischer Verknüpfung werden vorzugsweise die folgenden Enzymklassen eingesetzt:

- 5 A. Natürliche und/oder rekombinante Glycosidasen aus biologischen Quellen, wie Pflanzen, Tieren und Mikroorganismen, die über eine reverse Hydrolase oder in einer Transglycosylierungs-Reaktion in Richtung Synthese arbeiten. Beispielsweise kann die  $\beta$ -Galactosidase (EC 3.2.1.23) aus *Aspergillus oryzae* eingesetzt werden. Als weitere Quellen für die  $\beta$ -Galactosidase dienen in erster Linie Mikroorganismen  
10 oder Einzeller, beispielsweise *Kluiveromyces lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* und *Bacillus circulans*.

- Des weiteren können  $\alpha$ -Glucosidasen, beispielsweise Amyloglucosidase aus *Aspergillus niger* (EC 3.2.1.3),  $\alpha$ -Amylase, beispielsweise aus *Bacillus amyloliquefaciens* (EC 3.2.1.1) sowie beispielsweise aus  
15 *Alcaligenes spec.*, Pullulanasen (EC 3.2.1.41) und/oder  $\beta$ -Glucosidasen, beispielsweise die aus Süßmandeln (EC 3.2.1.21), oder Cellulase, beispielsweise aus *Trichoderma viride* (EC 3.2.1.4) verwendet werden. Auch N-Acetyl- $\beta$ -D-glucosamidase, beispielsweise aus Rindernieren, kann Anwendung finden.

- 20 B. Natürliche und/oder rekombinante Transferasen aus biologischen Quellen wie Pflanzen, Tieren und Mikroorganismen, die keine aktivierten Mono-/Oligosaccharide als Substrat benötigen. Dazu zählen Cyclomaltodextrin-Glucanotransferase CGT (EC 2.3.1.19), beispielsweise aus *Bacillus macerans*, und Dextranucrase (EC 2.4.1.5),  
25 beispielsweise aus *Leuconostoc mesenteroides*. Ferner zählt Transglucosidase, beispielsweise aus *Aspergillus niger* (EC 2.4.1.24), dazu.

und/oder

C. natürliche und/oder rekombinante Transferasen aus biologischen Quellen wie Pflanzen, Tiere und Mikroorganismen, die aktivierte Monosaccharide als Substrat benötigen, beispielsweise die Galactosyl-Transferase aus beispielsweise boviner Milch (EC 2.4.1.22). Dieses  
5 Enzym transferiert Galactose von UDP-Galactose als Donor in  $\beta$  1 $\rightarrow$ 4-Bindungen an Glucosereste.

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung.

#### Beispiel 1

Herstellung eines erfindungsgemäß modifizierten Kohlenhydrates a) aus  
10 einem verdaubaren Grundkörper und mindestens einem damit verknüpften Glucoserest.

##### Variante A)

20 g Saccharose und 100 g Maltodextrine (gut wasserlösliche niedermolekulare Amylose unterschiedlicher Kettenlänge) in 500 ml  
15 20 mM Acetatpuffer werden bei pH 5,2 mit 2.000 U Dextranucrase aus *Leuconostoc mesenteroides* (EC 2.4.1.24) 5 h bei 37 °C inkubiert. Dabei wird mindestens ein aus der Saccharose stammende Glucoserest auf die Maltodextrineinheiten übertragen. Das so erhaltene modifizierte Maltodextrin wird nach Hitzedenaturierung des Enzyms (5 min bei 100  
20 °C) durch Ultrafiltration aufgereinigt. Es werden 40 g durch mindestens einen Glucoserest modifizierte Maltodextrine erhalten.

##### Variante B)

5 g Maltose und 15 g Maltodextrine (gut wasserlösliche niedermolekulare Amylose unterschiedlicher Kettenlänge) in 500 ml  
25 10 mM Acetatpuffer werden bei pH 4,0 mit 10.000 U Transglucosidase aus *Aspergillus niger* (EC 2.4.1.24) 5 h bei 37 °C inkubiert. Dabei wird mindestens ein aus der Maltose stammende Glucoserest auf die Maltodextrineinheiten übertragen. Das so erhaltene modifizierte

Maltodextrin wird nach Hitzedenaturierung des Enzyms (5 min bei 100 °C) durch Ultrafiltration aufgereinigt. Es werden 12,5 g durch mindestens einen Glucoserest modifizierte Maltodextrine erhalten.

Variante C)

- 5 Es wird ebenso verfahren wie bei der Variante A), wobei jedoch anstelle von 37 °C bei 50 °C inkubiert wurde. Es werden 40 g durch mindestens einen Glucoserest modifizierte Maltodextrine erhalten.

Variante D)

- 10 Es wird ebenso verfahren wie bei der Variante B), wobei jedoch anstelle von 37 °C bei 50 °C inkubiert wurde. Es werden 12,5 g durch mindestens einen Glucoserest modifizierte Maltodextrine erhalten.

Variante E)

- 15 Es wird ebenso verfahren wie bei der Variante A), wobei jedoch anstelle von 37 °C bei 10 °C inkubiert wurde. Es werden 40 g durch mindestens einen Glucoserest modifizierte Maltodextrine erhalten.

Variante F)

Es wird ebenso verfahren wie bei der Variante B), wobei jedoch anstelle von 37 °C bei 10 °C inkubiert wurde. Es werden 12,5 g durch mindestens einen Glucoserest modifizierte Maltodextrine erhalten.

20 Beispiel 2

Herstellung eines erfindungsgemäß modifizierten Kohlenhydrates a) aus einem verdaubaren Grundkörper und mindestens einem daran angekoppelten, glucosehaltigen Kohlenhydratrest.

- 25 Auf 30 g Maltodextrine werden Glucanreste aus 10 g Amylase oder Amylopektin (aus Stärke) mittels Cyclomaltodextrin-Glucanotransferase CGT (EC 2.4.1.19) aus *Bacillus macerans* CGT übertragen.

Beispiel 3

Herstellung eines erfindungsgemäß modifizierten Kohlenhydrates a) aus einem verdaubaren Grundkörper und mindestens einem daran angekoppelten, nicht-glucosehaltigen Kohlenhydratrest.

5 Übertragung von Galactose auf Maltodextrin.

Variante A)

- 10 100 g Maltodextrin (gut wasserlösliche niedermolekulare Amylose unterschiedlicher Kettenlänge) und 10 g Lactose werden in 500 ml 40 mM NaOAc Puffer pH 5,0 mit 2000 U  $\beta$ -Galactosidase aus *Kluiveromyces lactis* für 5 h bei 37 °C inkubiert. Die so erhaltenen galactosylierten Maltodextrine werden nach Hitzedenaturierung des Enzyms (5 min bei 100 °C) durch Ultrafiltration aufgereinigt.

Variante B)

- 15 Es wird ebenso verfahren wie bei der Variante A), wobei jedoch bei 50 °C statt bei 37 °C inkubiert wird.

Variante C)

Es wird ebenso verfahren wie bei der Variante A), wobei jedoch bei 10 °C statt bei 37 °C inkubiert wird.

Beispiel 4

- 20 Herstellung eines erfindungsgemäß modifizierten Kohlenhydrates b) aus einem unverdaubaren Grundkörper und mindestens einem daran angekoppelten Glucoserest.

Variante A)

- 25 50 g Cello-Oligosaccharide (DP2 bis DP 10) und 15 g Maltose in 500 ml 20 mM Acetatpuffer werden bei pH 5,2 mit 30000 U Cyclomaltodextrin-

Glucanotransferase CGT (EC 2.4.1.19) aus *Bacillus macerans* CGT 5 h bei 37 °C inkubiert. Die so erhaltenen modifizierten Cello-Oligosaccharide werden nach Hitzedenaturierung des Enzyms (5 min bei 100 °C) durch Ultrafiltration aufgereinigt.

5 Variante B)

Es wird ebenso verfahren wie bei der Variante A), wobei jedoch bei 50 °C statt bei 37 °C inkubiert wird.

Variante C)

Es wird ebenso verfahren wie bei der Variante A), wobei jedoch bei 10 °C statt bei 37 °C inkubiert wird.

Beispiel 5

Herstellung eines erfindungsgemäß modifizierten Kohlenhydrates b) aus einem unverdaubaren Grundkörper und mindestens einem daran angekoppelten glucosehaltigen Kohlenhydratrest.

15 Variante A)

50 g Cello-Oligosaccharide (DP2 bis DP 10) und 15 g Maltodextrine in 500 ml 20 mM Acetatpuffer pH 5,2 werden mit 30000 U Cyclomaltodextrin-Glucanotransferase CGT (EC 2.4.1.19) aus *Bacillus macerans* CGT 5 h bei 37 °C inkubiert. Die so erhaltenen modifizierten Cello-Oligosaccharide werden nach Hitzedenaturierung des Enzyms (5 min bei 100 °C) durch Ultrafiltration aufgereinigt.

Variante B)

Es wird ebenso verfahren wie bei der Variante A), wobei jedoch bei 50 °C statt bei 37 °C inkubiert wird.

## Variante C)

Es wird ebenso verfahren wie bei der Variante A), wobei jedoch bei 10 °C statt bei 37 °C inkubiert wird.

Beispiel 6

- 5 Herstellung eines erfindungsgemäß modifizierten Kohlenhydrates b) aus einem unverdaubaren Grundkörper und mindestens einem daran angekoppelten glucosehaltigen Kohlenhydratrest.

## Variante A)

- 10 180 g Cellobiose (DP2) und 80 g Maltodextrine in 500 ml 20 mM Acetatpuffer pH 5,2 werden mit 100 000 U Cyclomaltodextrin-Glucanotransferase CGT (EC 2.4.1.19) aus *Bacillus mecerans* CGT 5 h bei 37 °C inkubiert. Die so erhaltene modifizierte Cellobiose (etwa 85 g) wird nach Hitzedenaturierung des Enzyms (5 min bei 100 °C) durch Ultrafiltration aufgereinigt.

## 15 Variante B)

Es wird ebenso verfahren wie bei der Variante A), wobei jedoch bei 50 °C statt bei 37 °C inkubiert wird.

## Variante C)

- 20 Es wird ebenso verfahren wie bei der Variante A), wobei jedoch bei 10 °C statt bei 37 °C inkubiert wird.

Das folgende Diagramm zeigt die Verdauung bzw. den Verdau der Kohlenhydratmischungen der Beispiele 1A und 6.

- 25 Die Freisetzung von Glucose aus diesen erfindungsgemäßen Kohlenhydratmischungen ist – ermittelt in einem in-vitro Verdausystem auf Pankreatinbasis - um mindestens 10 % pro Zeiteinheit reduziert, verglichen mit einer Kohlenhydratmischung, die die gleiche

Gewichtsmenge an nicht modifizierten Kohlenhydraten enthält. Die Glucose wird beispielsweise enzymatisch nachgewiesen, etwa mittels des Testkits von Boehringer (Best. Nr. 139106).

**PATENTANSPRÜCHE**

1. Kohlenhydratmischung auf Basis üblicher, zu Ernährungszwecken  
eingesetzter Kohlenhydrate zur Verabreichung an Diabetiker oder  
zur Herstellung von Diabetikernahrungsmitteln und Pharmazeutika,  
5 dadurch gekennzeichnet,  
daß sie mindestens ein modifiziertes Kohlenhydrat a) oder b), das  
durch Kopplung eines üblichen, zu Ernährungszwecken  
eingesetzten Kohlenhydrates mit einem weiteren Kohlenhydratrest  
erhalten wurde, oder eine Mischung aus mehreren derartigen  
10 Kohlenhydraten enthält,  
daß das modifizierte Kohlenhydrat a) einen Grundkörper aus  
einem verdaubaren, glucosehaltigen Kohlenhydrat in Form eines  
verdaubaren Glucanes aufweist, wobei an diesen Grundkörper  
mindestens ein Glucoserest und/oder ein anderer Kohlenhydratrest  
15 gekoppelt und somit damit verbunden wurde,  
daß das modifizierte Kohlenhydrat b) einen Grundkörper aus  
einem unverdaubaren Kohlenhydrat in Form eines nicht  
verdaubaren Speicherkohlenhydrates, Gerüstkohlenhydrates oder  
niedermolekularen Bestandteiles davon aufweist, wobei an diesen  
20 Grundkörper mindestens ein Glucoserest und/oder ein  
glucosehaltiger Kohlenhydratrest gekoppelt und somit damit  
verbunden wurde,  
daß die Kohlenhydratmischung gegebenenfalls ein übliches, nicht  
modifiziertes Kohlenhydrat c) oder mehrere derartige übliche, nicht  
25 modifizierte Kohlenhydrate c) enthält, und  
daß die Kohlenhydratmischung derart aus den Kohlenhydraten  
ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Kohlenhydraten a),  
b) und c) zusammengesetzt ist, daß die Freisetzung von Glucose  
aus dieser Kohlenhydratmischung um mindestens 10 % zu jedem  
30 Zeitpunkt nach dem Start der Verdauung bis zu 90 min danach  
reduziert ist, ermittelt in einem in-vivo Verdausystem auf

Pankreatinbasis und verglichen mit einer Kohlenhydratmischung, die die gleiche Gewichtsmenge an nicht modifiziertem Kohlenhydrat c) oder an nicht modifizierten Kohlenhydraten c) sowie einerseits an denjenigen nicht modifizierten Kohlenhydraten a) und/oder b) und  
5 andererseits an der daran zu koppelnden Glucose und/oder an dem daran zu koppelnden Kohlenhydratrest, die als Ausgangskohlenhydrate zur Herstellung des modifizierten Kohlenhydrates oder der modifizierten Kohlenhydrate eingesetzt wurden, enthält.

- 10 2. Kohlenhydratmischung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem verdaubaren Grundkörper des Kohlenhydrates a) um Stärke, Amylose, Amylopektin und Dextrine und deren Bestandteile handelt und

- 15 daß es sich bei dem nicht-verdaubaren Grundkörper des Kohlenhydrates b) um Fructane,  $\beta$ -Glucane, Cellulose, Pektine, Galacturonane, Galactane, Galactomannane,  $\beta$ -Galacto-Oligosaccharide,  $\alpha$ -Galacto-Oligosaccharide, Fucoidane, Mannane, Xylane, Xyloglucane, Laminarin, Chitine, Chitosane,  
20 Hyaluronsäuren, Chondroitine, Proteoglycane, Glucorono-Oligosaccharide, Arabinane, Arabinoxylane, Arabinogalactane, Rhamno-Oligosaccharide, Yanthane, Alginate, Agar, Carageenane, Hemicellulosen, Pflanzengummi, enzymatisch hergestellte Kohlenhydrate, bakterielle Kohlenhydrate, N-Glycoprotein-Oligosaccharide, O-Glycoprotein-Oligosaccharide und Glycolipid-Oligosaccharide handelt.

- 25 3. Kohlenhydratmischung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das modifizierte Kohlenhydrat durch enzymatische Kopplung bzw. Verknüpfung der Ausgangskohlenhydrate erhalten wurde.

- 30 4. Kohlenhydratmischung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet,

daß sie als modifiziertes Kohlenhydrat a) Maltodextrine enthält, die mittels einer Transglucosidase unter Ausbildung von glycosidischen Bindungen mit Glucose in  $\alpha$  1→2-,  $\alpha$  1→3-,  $\alpha$  1→6-, oder  $\alpha$  1→4-Stellung in einer Transglycosylierungsreaktion derivatisiert wurden.

- 5 5. Kohlenhydratmischung nach Anspruch 4,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß als Transglucosidase Dextransucrose aus *Leuconostoc mesenteroides* (EC 2.4.1.24) und Saccharose als Quelle für die zu koppelnde Glucose, insbesondere im Überschuß, eingesetzt werden.
- 10 6. Kohlenhydratmischung nach einem der Ansprüche 1 oder 2,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß sie als modifiziertes Kohlenhydrat a) Maltodextrine enthält, die mittels  $\beta$ -Galactosidase unter Ausbildung von glycosidischen Bindungen mit Galactose in  $\beta$  1→3-,  $\beta$  1→4- oder 1→6-Stellung derivatisiert wurden.
- 15 7. Kohlenhydratmischung nach Anspruch 6,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß Lactose (Gal  $\beta$  1→4 Glc) und/oder Melibiose (Gal  $\alpha$  1→6 Glc) als Quelle für die zu koppelnde Galactose, insbesondere im Überschuß, eingesetzt werden.
- 20 8. Kohlenhydratmischung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß sie als modifiziertes Kohlenhydrat a) Maltodextrine enthält, an deren freie Hydroxylgruppen am C2-, C3- oder C4-Kohlenstoffatom mittels Cyclomaltodextrin-Glucanotransferase CGT (EC 2.4.1.19) aus *Bacillus mecerans* CGT Glucanreste aus Amylose oder Amylopektin (aus Stärke) übertragen wurden.
- 25 9. Kohlenhydratmischung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß sie als modifiziertes Kohlenhydrat b) Fructane enthält, die mittels einer Transglucosidase unter Ausbildung von glycosidischen
- 30

Bindungen mit Glucosen in  $\alpha$  1→2-,  $\alpha$  1→3-,  $\alpha$  1→6-, oder  $\alpha$  1→4-Stellung in einer Transglycosylierungsreaktion derivatisiert wurden.

10. Kohlenhydratmischung nach Anspruch 9,  
dadurch gekennzeichnet,

5 daß als Transglucosidase *Aspergillus Niger* (EC 2.4.1.24) und Maltose als zu koppelnde Glucose, insbesondere im Überschuß, eingesetzt werden.

11. Kohlenhydratmischung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,  
dadurch gekennzeichnet,

10 daß sie als modifiziertes Kohlenhydrat b) Fructane enthält, an deren freie Hydroxylgruppen am C2-, C3- oder C4-Kohlenstoffatom mittels Cyclomaltodextrin-Glucanotransferase CGT (EC 2.4.1.19) aus *Bacillus mecerans* CGT Glucanreste aus Amylose oder Amylopektin (aus Stärke) übertragen wurden.

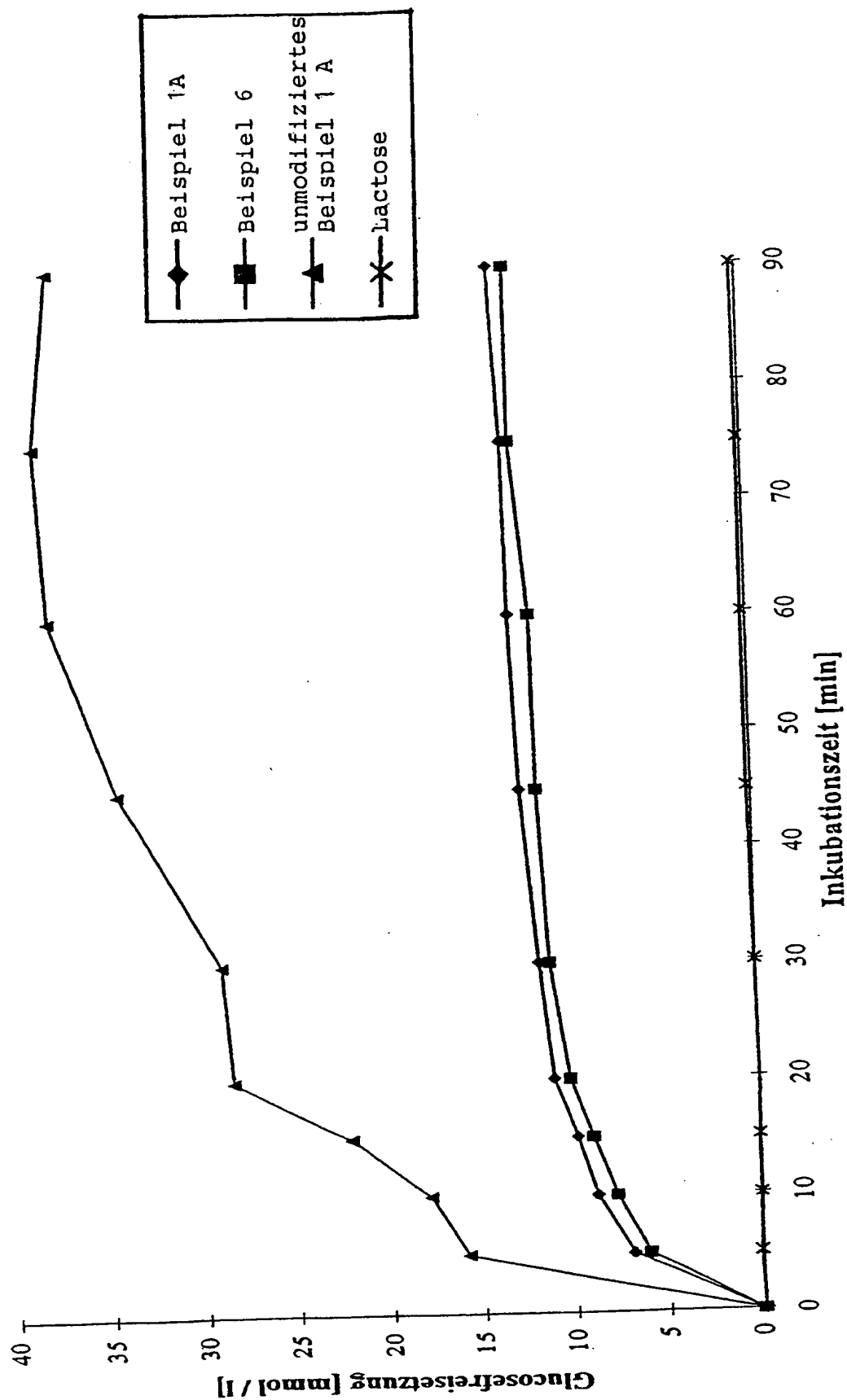
15 12. Mittel in Form eines Diabetikernahrungsmittels oder Pharmazeutikums enthaltend eine Kohlenhydratmischung nach einem der vorhergehenden Ansprüche als Kohlenhydratbestandteil.

13. Mittel in Form eines Diabetikernahrungsmittel nach Anspruch 12,  
dadurch gekennzeichnet,

20 daß es eine Flüssignahrung darstellt und die Kohlenhydratmischung 35 bis 60 en%, insbesondere 41 bis 51 en%, ausmacht.

14. Verwendung einer Kohlenhydratmischung nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Verabreichung an Diabetiker oder zur Herstellung von Diabetikernahrungsmitteln oder Pharmazeutika.

## Pankreatin-Verdau



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
17. Mai 2001 (17.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/33973 A3

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A23L 1/054,  
1/09, 1/307, 1/308, C12P 19/08, 19/18, C07H 3/06, C08B  
37/00

Kreuzstrasse 25, 41564 Kaarst (DE). SAWATZKI, Gün-  
ther [DE/DE]; Richarda-Huch-Str. 13, 35516 Münzenberg  
(DE). BOEHM, Günther [DE/DE]; Haselheckstrasse 1,  
61209 Echzell (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/11134

(74) Anwalt: KÖSTER, Hajo; Pippinplatz 4a, 82131 Gauting  
(DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
10. November 2000 (10.11.2000)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AL, AU, BR, CA, CN,  
ID, IN, JP, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, US,  
ZA.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,  
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE, TR).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 54 233.3 11. November 1999 (11.11.1999) DE

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): N.V. NUTRICIA [NL/NL]; Eerste Stationsstraat 186,  
NL-2712 HM Zoetermeer (NL).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 4. Oktober 2001

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STAHL, Bernd  
[DE/DE]; Pfingstweidstrasse 39, 61381 Friedrichsdorf  
(DE). KLIEM, Michael [DE/DE]; Talblick, 91086 Au-  
rachtal-Falkendorf (DE). FARWER, Sandra [DE/DE];

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: FOOD FOR DIABETICS

(54) Bezeichnung: DIABETIKERNÄHRUNG

(57) Abstract: The invention relates to a carbohydrate mixture which is provided with at least one modified carbohydrate made of a base body and a carbohydrate residue coupled therewith. The base body is a digestible, glucose-containing carbohydrate in the form of a digestible glucan or a non-digestible storage carbohydrate, skeletal carbohydrate or low-molecular component thereof. The base body is coupled to a carbohydrate residue. Glucose release from the inventive carbohydrate mixture is thus reduced by at least 10 %, detected in an in-vivo digestion system based on pancreatine and compared to a carbohydrate mixture which contains the same amount of weight of non-modified carbohydrates. The postprandial blood glucose concentration increase after eating can be moderated by means of the inventive carbohydrate mixture. The glucose can thus be metabolised by diabetics in spite of the existing lack of insulin. The inventive carbohydrate mixture can be used in food for diabetics and in pharmaceuticals.

(57) Zusammenfassung: Bereitgestellt wird eine Kohlenhydratmischung, die mindestens ein modifiziertes Kohlenhydrat aus einem Grundkörper und einem damit gekoppelten Kohlenhydratrest aufweist. Bei dem Grundkörper handelt es sich entweder um ein verdaubares, glucosehaltiges Kohlenhydrat in Form eines verdaubaren Glucanes oder um ein nicht verdaubares Speicherkohlenhydrat, Gerüstkohlenhydrat oder niedermolekularen Bestandteils davon. Durch die Kopplung des Grundkörpers mit einem Kohlenhydratrest wird die Glucosefreisetzung aus der erfindungsgemässen Kohlenhydratmischung um mindestens 10 % reduziert, ermittelt in einem in-vivo-Verdausystem auf Pankreatinbasis und verglichen mit einer Kohlenhydratmischung, die die gleiche Gewichtsmenge an nicht modifizierten Kohlenhydraten enthält. Mit der erfindungsgemässen Kohlenhydratmischung kann der postprandiale Blut-glucosekonzentrations-Anstieg nach der Nahrungsaufnahme abgemildert werden. Dadurch kann die Glucose trotz des bestehenden Insulinmangels bei Diabetikern von diesen verstoffwechselt werden. Die erfindungsgemässe Kohlenhydratmischung kann in Diabetikernährung und in Pharmazeutika eingesetzt werden.

WO 01/33973 A3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte ional Application No

PCT/EP 00/11134

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A23L1/054 A23L1/09 A23L1/307 A23L1/308 C12P19/08  
C12P19/18 C07H3/06 C08B37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A23L C12P C07H C08B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FU D ET AL: "MALTODEXTRIN ACCEPTOR REACTIONS OF STREPTOCOCCUS-MUTANS 6715 GLUCOSYLTRANSFERASES" CARBOHYDRATE RESEARCH, vol. 217, 1991, pages 201-212, XP002166087 ISSN: 0008-6215	1-5
A	page 201, paragraph 1 page 202, paragraphs 3-5 -page 203, paragraph 4 figures 1,2; tables 1,2 page 204, paragraph 2 page 206, paragraph 3 -page 209, paragraphs 1,3,4 --- -/-	6-11

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 April 2001

Date of mailing of the international search report

16/05/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Tallgren, A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte .ional Application No

PCT/EP 00/11134

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FU D ET AL: "ACCEPTOR REACTIONS OF MALTODEXTRINS WITH LEUCONOSTOC-MEENTEROIDES B-512FM DEXTRANSUCRASE" ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS, vol. 283, no. 2, 1990, pages 379-387, XP000992861 ISSN: 0003-9861	1-5,12, 14
A	page 379, paragraphs 1,3,4 -page 380, paragraphs 1,3,5; tables 1,2 ---	6-11,13
X	QU-MING GU: "Enzyme-mediated reactions of oligosaccharides and polysaccharides" J ENVIRON POLYM DEGRAD;JOURNAL OF ENVIRONMENTAL POLYMER DEGRADATION 1999 KLUWER ACADEMIC/PLENUM PUBL CORP, NEW YORK, NY, USA, vol. 7, no. 1, 1999, pages 1-7, XP000992950 page 1, paragraphs 1-3; figure 4 page 3, paragraph 2 page 4, paragraphs 6,7 ---	1-3,6,7, 12
A	RENDLEMAN J A JR: "Enhanced production of.Nd-cyclodextrin from corn syrup solids by means of cyclododecanone as selective complexant." CARBOHYDRATE RESEARCH 1993 BIOPOLYMER RES. UNIT, NAT. CENT. FOR AGRIC. UTIL. RES., USDA, ARS, PEORIA, IL 61604, USA, vol. 247, pages 223-237, XP000394390 page 223, paragraph 1 page 224, paragraphs 2,3 page 225, paragraph 2 page 227, paragraph 2 page 233, paragraph 2 figure 1 ---	1-3,8,11
X	WO 00 08948 A (SAWATZKI GUENTHER ;STAHL BERND (DE); NUTRICIA NV (NL)) 24 February 2000 (2000-02-24) claims 1,2,4,7-12; examples 1,2 page 1, line 3-6 page 3, line 24 -page 4, line 19 page 7, line 3 -page 8, line 2 page 11, line 24 -page 13, line 10 ---	12-14
P,X		12-14
A		1-11
A	US 4 219 571 A (MIYAKE TOSHIO) 26 August 1980 (1980-08-26) claims 1-3; examples 2-7 column 2, line 15-31 column 4, line 38 -column 5, line 28 -----	1-14

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/11134

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0008948	A	24-02-2000	DE 19836339 A AU 5514699 A	24-02-2000 06-03-2000
US 4219571	A	26-08-1980	NONE	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/11134

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A23L1/054 A23L1/09 A23L1/307 A23L1/308 C12P19/08  
C12P19/18 C07H3/06 C08B37/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A23L C12P C07H C08B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA, BIOSIS

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	FU D ET AL: "MALTODEXTRIN ACCEPTOR REACTIONS OF STREPTOCOCCUS-MUTANS 6715 GLUCOSYLTRANSFERASES" CARBOHYDRATE RESEARCH, Bd. 217, 1991, Seiten 201-212, XP002166087 ISSN: 0008-6215	1-5
A	Seite 201, Absatz 1 Seite 202, Absätze 3-5 -Seite 203, Absatz 4 Abbildungen 1,2; Tabellen 1,2 Seite 204, Absatz 2 Seite 206, Absatz 3 -Seite 209, Absätze 1,3,4 --- -/-	6-11

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. April 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

16/05/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Tallgren, A

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	FU D ET AL: "ACCEPTOR REACTIONS OF MALTODEXTRINS WITH LEUCONOSTOC-MESENTEROIDES B-512FM DEXTRANSUCRASE" ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS, Bd. 283, Nr. 2, 1990, Seiten 379-387, XP000992861 ISSN: 0003-9861	1-5, 12, 14
A	Seite 379, Absätze 1,3,4 -Seite 380, Absätze 1,3,5; Tabellen 1,2	6-11, 13
X	QU-MING GU: "Enzyme-mediated reactions of oligosaccharides and polysaccharides" J ENVIRON POLYM DEGRAD; JOURNAL OF ENVIRONMENTAL POLYMER DEGRADATION 1999 KLUWER ACADEMIC/PLENUM PUBL CORP, NEW YORK, NY, USA, Bd. 7, Nr. 1, 1999, Seiten 1-7, XP000992950 Seite 1, Absätze 1-3; Abbildung 4 Seite 3, Absatz 2 Seite 4, Absätze 6,7	1-3, 6, 7, 12
A	RENDELMAN J A JR: "Enhanced production of Nd-cyclodextrin from corn syrup solids by means of cyclododecanone as selective complexant." CARBOHYDRATE RESEARCH 1993 BIOPOLYMER RES. UNIT, NAT. CENT. FOR AGRIC. UTIL. RES., USDA, ARS, PEORIA, IL 61604, USA, Bd. 247, Seiten 223-237, XP000394390 Seite 223, Absatz 1 Seite 224, Absätze 2,3 Seite 225, Absatz 2 Seite 227, Absatz 2 Seite 233, Absatz 2 Abbildung 1	1-3, 8, 11
X		12-14
P,X	WO 00 08948 A (SAWATZKI GUENTHER ; STAHL BERND (DE); NUTRICIA NV (NL)) 24. Februar 2000 (2000-02-24)	12-14
A	Ansprüche 1,2,4,7-12; Beispiele 1,2 Seite 1, Zeile 3-6 Seite 3, Zeile 24 -Seite 4, Zeile 19 Seite 7, Zeile 3 -Seite 8, Zeile 2 Seite 11, Zeile 24 -Seite 13, Zeile 10	1-11
A	US 4 219 571 A (MIYAKE TOSHIO) 26. August 1980 (1980-08-26) Ansprüche 1-3; Beispiele 2-7 Spalte 2, Zeile 15-31 Spalte 4, Zeile 38 -Spalte 5, Zeile 28	1-14

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/11134

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0008948	A	24-02-2000	DE	19836339 A	24-02-2000
			AU	5514699 A	06-03-2000
<hr/>					
US 4219571	A	26-08-1980	KEINE		
<hr/>					